

Aus der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med., Dr. sc. h. c., Dr. med. vet. h. c., Dr. med. h. c.
Hans Freiherr v. Kress

Tierexperimente zur Klärung der Frage, ob bei Tumoren unspezifische Erhöhungen des Sabin-Feldman Testes vorkommen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Hans-Ulrich Maeder

Berlin

1968



Aus der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr. med., Dr. sc.h.c., Dr. med. vet. h.c.
Dr. med.h.c. Hans Freiherr v. K r e s s

TIEREXPERIMENTE ZUR KLÄRUNG DER FRAGE
OB BEI TUMOREN UNSPEZIFISCHE ERHÖHUNGEN DES
SABIN-FELDMAN TESTES VORKOMMEN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Hans-Ulrich M a e d e r

Berlin

Dekan: Professor Dr.med. Hans Heinz N a u m a n n

Referent: Priv.Doz.Dr.med. Meta A l e x a n d e r

Korreferent: Professor Dr. med. Günter M e u h a u s



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 19. Dezember 1968

Disposition:

1. Der Sabin-Feldman Test bei Haemoblastosen und Karzinomen in der Klinik
2. Literatur über den Sabin-Feldman Test und seine Spezifität
3. Literatur über die Beziehungen der Toxoplasmose zur Lympho-granulomatose
4. Das Auftreten anderer Antikörper und Eiweißstoffe bei Haemo-blastosen
5. Eigene Untersuchungen
6. Diskussion
7. Zusammenfassung
8. Literatur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Der Sabin-Feldman Test bei Haemoblastosen und

Karzinomen in der Klinik

Im Jahre 1966 führte mein Kollege M ü l l e n b r o c k, 19 a, im Rahmen seiner Dissertationsarbeit eine Untersuchung mit dem Sabin-Feldman-Test, der serologischen Nachweismethode der Toxoplasmose, an dreißig Patienten durch, die an Haemoblastosen erkrankt waren. Er fand bei dieser Studie in einem beträchtlichen Teil der Haemoblastosen erstaunlich hohe Antikörpertiter, die teilweise sogar über Jahre zwischen 1 : 1.000 und 1 : 16.000 schwankten. Bei der nach dem Tode erfolgten pathologisch-anatomischen Untersuchung konnte bei diesen Haemoblastosen kein Zeichen für eine überstandene Toxoplasmose gefunden werden. Zur Untermauerung seiner statistischen Untersuchungen hatte M ü l l e n b r o c k Tierexperimente angeschlossen: Es wurden einmal von ihm Mäuse mit einem Fibrosarkom beimpft und zum anderen verwendete er bei seinen Untersuchungen auf Antikörper der Toxoplasmose weibliche Mäuse, die nach durchgemachter Schwangerschaft spontan an einem Mammakarzinom erkrankten.

Die Ergebnisse des statistischen Teiles der oben genannten Dissertation liessen ohne weiteres die Vermutung entstehen, dass irgendwelche Beziehungen zwischen der Toxoplasmose und Haemoblastosen und vielleicht auch Neoplasien anderer Art bestehen könnten. Aus diesem Grunde setzte ich M ü l l e n b r o c k s Arbeit mit einer eigenen Arbeit fort.

In meiner statistischen Untersuchung konzentrierte ich mein Augenmerk auf die Verstorbenen-Kartei der Haemoblastose-Ambulanz der Universitätsklinik Westend in Berlin. Es wurden dabei von mir alle die Haemoblastosen berücksichtigt, bei denen jemals ein Sabin-Feldman Test durchgeführt worden ist. Bei dieser Arbeit stiess ich ausserdem auch auf eine Reihe von Neoplasien, wie zum Beispiel Schilddrüsen- und Uterus-Karzinome, deren Untersuchungsergebnisse auf Toxoplasmose-Antikörper ich ebenfalls bearbeitet habe.

Zur Erweiterung dieser statistischen Untersuchungen aus der Klinik wurden auch von mir Experimente mit Mäusen durchgeführt. Diese Tiere wurden alle mit einem entdifferenzierten Mammakarzinom beimpft, und nachdem bei ihnen der Tumor angewachsen war, wurde auch hier der Sabin-Feldman Test durchgeführt.

Literatur über den Sabin-Feldman Test und seine Spezifität

Der Serofarbttest nach Sabin und Feldman, im Angelsächsischen hauptsächlich Dye-Test genannt, dient dem Nachweis von Antikörpern gegen *Toxoplasma gondii*, den Erreger der Toxoplasmose. Zunächst kann mit Hilfe dieses Testes nur nachgewiesen werden, dass sich ein Patient mit dem Erreger der Toxoplasmose infiziert hat. Ob er wirklich daran erkrankt ist, oder ob die Infektion latent geblieben ist, erkennt man erst dann, wenn auch die klinischen Symptome der Toxoplasmose berücksichtigt werden. Daher dient der Test in der Klinik auch nur der Sicherung der Diagnose Toxoplasmose.

Das Prinzip dieses Testes ist etwa folgendes: Als Untersuchungssubstrat wird meistens Blutserum verwendet. Man kann aber auch Liquor oder Augenkammerwasser benutzen. Es ist allerdings zu beachten, dass im Liquor die Antikörpertiter niedriger liegen als im Serum. In dem Substrat werden die Toxoplasmose-Antikörper nachgewiesen. Zunächst stellt man für diesen Zweck aus dem Serum eine Verdünnungsreihe her, die mit der Konzentration 1 : 4 beginnt und über 1 : 16, 1 : 64 zunächst einmal nur bis 1 : 256 geht. Jeder Lösung wird dann eine bestimmte Menge lebender Toxoplasmen zugesetzt, die man erst kurze Zeit vor Versuchsbeginn aus einem mit Toxoplasmen infizierten Mäuseascites gewonnen hat. Man beobachtet dann mikroskopisch, ob diese Toxoplasmen durch eine noch hinzugefügte alkalische Methylenblaulösung angefärbt werden oder farblos bleiben. Sind keine Antikörper gegen Toxoplasmose im Blutserum enthalten, so werden fast alle zugesetzten

Toxoplasmen blau anfärbt. Sind dagegen Antikörper vorhanden, so sind über 50 % der ausgezählten Toxoplasmen ungefärbt; bei ihnen bleibt das Cytoplasma also hell und nur der Zellkern färbt sich an. Bei positivem Ausfall des Testes müssen noch höhere Verdünnungen des Blutserums hergestellt werden, etwa 1 : 1.000, 4.000, 16.000, 64.000. Die Serumverdünnung, bei der noch mehr als 50 % der ausgezählten Toxoplasmen ungefärbt sind, gibt den Titer der Antikörper an. Die Antikörper gegen das *Toxoplasma gondii* treten im allgemeinen in der zweiten Krankheitswoche auf und erreichen ihre höchste Konzentration ungefähr vier bis acht Wochen nach der Infektion.

Über die Gründe, weswegen die Toxoplasmen bei Anwesenheit von Antikörpern nicht anfärbt werden, ist man sich heute noch nicht ganz im klaren. Ein Teil der Autoren meint, dass durch die Anlagerung der Antikörper an die Oberflächen der Toxoplasmen die Oberflächenstrukturen oder die elektrostatischen Verhältnisse an den Oberflächen verändert werden und dadurch ihre Anfärbbarkeit verlieren (M ü h l p f o r d t, A l b e r t und W e s t p h a l, 19). Eine andere Gruppe meint aufgrund von elektronenmikroskopischen Beobachtungen, dass durch Ein- und Anlagerung der Antikörper in das Cytoplasma bestimmte anfärbbare Strukturen und Organellen im Cytoplasma zerstört werden (B r a u n s t e i n e r, P a k e s c h und T h a l h a m m e r, 4).

Ebenfalls noch nicht geklärt ist, bei welchem Antikörpertiter die Bewertungsgrenze zwischen positivem und negativem Ausfall des Sabin-Feldman Testes anzusetzen ist: K e l l e r, V i v e l l (13, 29) und T h a l h a m m e r (27) sehen in jedem positiven Titer einen Grund für die Annahme, dass eine Infektion durchgemacht worden ist; P i e k a r s k i und W e s t p h a l (20, 21, 22) bewerten alles, was über 1 : 25 liegt, als positiv und alles darunterliegende als negativ. Im allgemeinen scheint man aber heute zu der Ansicht gelangt zu sein, dass alle Titer zwischen 1 : 256 und 1 : 1.000

als niedrig, 1: 1.000 und 1: 4.000 als mittlere und alle stärkeren Verdünnungen als hohe Titer anzusehen sind (S c h m i d t k e, 25).

Soweit erst einmal in grossen Zügen zum Prinzip des Sabin-Feldman Testes. Bei der Methodik meiner eigenen Versuche wird noch im einzelnen auf diesen Test eingegangen werden.

Über die Spezifität des Sabin-Feldman Testes ist viele Jahre diskutiert worden, und sogar heute ist diese Frage noch nicht nach allen Seiten hin geklärt. Nachgewiesen ist, dass bei Infektionen mit Trypanosomen, Sarcosporidien, Malariaerregern (Plasmodien), BCG-Keimen, Spirochaeten und Trichinen das Ergebnis des Sabin-Feldman Testes nicht beeinflusst wird (P i e k a r s k i, 20, 21, 22, V i v e l l, 13, 29, K a b e l i t z, 11). 1959 wurde von M a s B a k a l (17) sogar in Experimenten mit Kaninchen bewiesen, dass bei verschiedenen Infektionserkrankungen keine positiven Sabin-Feldman Tests auftreten. Die Tiere waren mit folgenden Erregern immunisiert worden: Salmonella typhi, Salmonella paratyphi, Vibrio comma, Haemophilus pertussis, Corynebacterium diphtheriae, BCG-Keimen, Shigella sonnei, Vakzine-, Influenza-, Poliomyelitis- und Coxsackie-Virus. Sowohl vor als auch nach der Infektion liessen sich keine Antikörper gegen Toxoplasmose nachweisen.

Bisher unbeantwortet bleibt aber die Frage nach der Spezifität des Sabin-Feldman Testes bei der Multiplen Sklerose und der Lymphogranulomatose bzw. den Haemoblastosen überhaupt. So berichtet 1960 K. L i n k (16) über eine Multiple Sklerose bei einem 35-jährigen Arzt, bei der ausgesprochen hohe Toxoplasmose-Antikörpertiter (1: 64.000) im Sabin-Feldman Test nachgewiesen werden konnten. Die Diagnose Multiple Sklerose wurde später durch die Sektion gesichert. Für eine Toxoplasmose gab es ausser dem hohen Antikörpertiter keine Anhaltspunkte, auch sprach nichts für eine erst kürzlich stattgefundene Infektion mit Toxoplasma gondii.

Literatur über die Beziehungen der Toxoplasmose

zur Lymphogranulomatose

Das Zusammentreffen von Toxoplasmose und Lymphogranulomatose beschrieben K e e l, R o t h und K e i s e r (12) 1963. Sie hatten 42 Patienten mit Lymphogranulomatose auf Toxoplasmose mit dem Sabin-Feldman Test untersucht und bei ca. $1/3$ der Patienten mittlere bis hohe Antikörpertiter entdeckt. Ausserdem fanden sie vier an malignem Lymphom erkrankte Patienten, die fast gleichzeitig mit ihrer Grundkrankheit eine Toxoplasmose durchgemacht haben. Es wird daher von ihnen die Vermutung geäussert, dass Menschen mit zum Beispiel durch Lymphogranulomatose vorgeschädigten Lymphknoten eine besondere Disposition für Toxoplasmose zeigen.

Eine andere Erkrankung an Lymphogranulomatose, bei welcher direkt der Nachweis von Toxoplasmen gelang, wird von C. S. C o n o l l y (5) beschrieben. Durch Röntgenbestrahlung konnte sogar eine Besserung beider Krankheiten erzielt werden. Auch dieser Autor glaubt, dass beide Krankheiten häufig vergesellschaftet sind, zumal sie auch Symptome wie Lymphknotenschwellung, Hepatosplenomegalie und Eosinophilie gemeinsam haben.

Das Auftreten anderer Antikörper und Eiweissstoffe

bei Haemoblastosen

Die Annahme, Lymphogranulomatosen und Toxoplasmose seien oft vergesellschaftet, kann aber auch nur durch Zufälle begründet sein. Es ist ebenso gut möglich, dass die Antikörper gegen Toxoplasmen rein zufällig im Verlauf ihrer Entartung von gewissen Zellen des retikulo-endothelialen Systems gebildet werden. Diese Zellen, die normalerweise erst durch den Reiz von Antigenen mit der Produktion von Antikörpern beginnen, sind höchstwahrscheinlich Lymphocyten

und Plasmazellen. Vielleicht müssen aber auch noch andere Zellen in Erwägung gezogen werden. Man findet diese beiden Zellarten jedenfalls bei vielen Haemoblastosen im wuchernden Zustand; zum Beispiel bei der Lymphogranulomatose, dem Plasmocytom und den Lymphadenosen.

Vergegenwärtigt man sich die Mutationstheorie, in der versucht wird, die Entstehung der Blastome zu erklären, so wird vorstellbar, dass Zellen einer Geschwulst wahllos beliebige Proteine synthetisieren, obwohl diese nicht vom Organismus benötigt werden. Der Mutationstheorie zufolge glaubt man, dass durch verschiedenste äussere Einflüsse (aromatische Kohlenwasserstoffe, kurzweilige Strahlen, Viren usw.) in der Zelle eines Tumors bestimmte Kontrollmechanismen ausser Kraft getreten sind, die man leider heute in ihrer chemischen Struktur noch nicht kennt und deren Lage (ob im Zellkern oder Cytoplasma) noch nicht bestimmt werden kann. Die Wirksamkeit derartiger Kontrollmechanismen in jeder gesunden Zelle steht fest. Für kleinste Einzelschritte im Stoffwechsel sind solche sogar nachgewiesen. Erwähnt sei hier ein Regulatorgen, das durch die unterschiedlich intensive Bildung eines Repressorproteins genau den Aufbau einzelner Fermente beeinflussen kann. Wie könnte sonst auch ohne Kontrollmechanismen die Leistung einer Zelle harmonisch den Gesamterfordernissen des Organismus untergeordnet werden? Regulationsstörungen im Stoffwechsel der Krebszelle werden aus zweierlei Gründen am ehesten bei der Synthese der Proteine gesucht werden müssen. Erstens wird nämlich der gesamte Stoffwechsel einer Zelle durch Enzyme gesteuert, die neben der prosthetischen Gruppe aus Eiweiß mit unbestimmter Aminosäuresequenz bestehen, und zweitens kann ein verstärktes Wachstum einer Zelle oder eines Gewebes nur durch forcierte Proteinsynthese gewährleistet werden. Beide Defektarten, das verstärkte, unkontrollierbare Wachstum und auch die Bildung von "unsinnigen" Stoffwechselprodukten, abhängig von falscher Fermentsynthese, sind neben anderen Merkmalen Eigenschaften der Blastomzelle. Unter

"unsinnigen" Stoffwechselprodukten verstehe ich Substanzen, chemische Verbindungen, die im Körper entweder überhaupt keine Funktionen haben oder aber im Körper in unphysiologisch hoher Konzentration auftreten. Allerdings kann die Erzeugung von "unsinnigen" Stoffwechselprodukten nur in beschränktem Maße als Eigenschaft der Tumorzelle angesehen werden. Man denke bitte an den Tumor der Nebennierenrinde, der durch übermässige Produktion von Androgenen zum adrenogenitalen Syndrom führt, oder an das Chorionepitheliom, das unphysiologisch grosse Mengen Choriongonadotropin ohne eine bestimmte Verwendungsmöglichkeit im Körper absondert.

Meiner Ansicht nach wäre es denkbar, dass bei den Haemoblastosen ähnliche Verhältnisse vorliegen, wie sie in oben dargestellter Hypothese im Hinblick auf die allgemeine Tumorgenese geschildert wurden. Jetzt bilden vielleicht die Zellen des retikulo-endothelialen Systems nicht erst auf den Reiz von Antigenen hin bestimmte Antikörper, sondern sie bilden diese ganz wahllos und zufällig, ohne dass diese Eiweissstoffe eine sinnvolle Verwendung im Organismus finden.

Bei einer Reihe von Haemoblastosen sind schon die verschiedensten Eiweiss- und Antikörper beobachtet worden. Warum sollten nicht auch Antikörper gegen *Toxoplasma gondii* von Haemoblastosen und Blastomen anderer Art gebildet werden, obwohl der Organismus nie mit Toxoplasmen in Kontakt getreten ist?

In den folgenden Abschnitten dieses Kapitels seien einige Beispiele für Antikörper- und Eiweissbildung bei verschiedenen Haemoblastosen gegeben.

Bei der Lymphogranulomatose wird zuweilen eine symptomatische haemolytische Anaemie gefunden; sie ist bedingt durch antierythrocytäre Autoantikörper, die die Erythrocyten stärker haemolysieren lassen. Ausser diesen Antikörpern treten im Blut der Patienten aber auch Makroglobuline wie beim Morbus Waldenström auf. Bei der histologischen

Betrachtung der Lymphknoten findet man dann auch neben den Sternberg'schen Riesenzellen Plasmazellen und Lymphocyten in unterschiedlicher Zahl.

Das Plasmocytom, das durch Wucherungen atypischer Plasmazellen im Knochenmark charakterisiert ist, bildet am häufigsten ein Paraprotein, das zu den Gamma-Globulinen zu rechnen ist. Es können auch, allerdings seltener, Alpha- oder Beta-Globuline gebildet werden. Ein anderer Eiweißstoff, der ebenfalls ein Globulin ist und auch vom Plasmocytom gebildet wird, ist das Amyloid, das hier die Paramyloidose bewirkt. Der fast bei jedem Plasmocytom im Harn auftretende Bence-Jonessche Eiweißkörper bedarf vielleicht nicht einmal besonderer Erwähnung, weil er gut bekannt ist. Aber auch hier können, wie beim Morbus Waldenström, Makroglobuline mit einem Molekulargewicht von über 1 Million auftreten.

Bei den Lymphadenosen sind neben Makroglobulinaemie auch wieder antierythrocytäre Autoantikörper zu finden. Die chronische Myelose zeigt manchmal den Bence-Jonesschen Eiweißkörper.

Wenn auch viele Antikörper bei den einzelnen Haemoblastosen so unregelmässig gebildet werden, dass man sie nicht in der Diagnostik verwenden kann, so zeigt gerade die Unregelmässigkeit ihres Auftretens, dass auch die Bildung anderer Eiweiße und Antikörper, und damit Antikörper gegen *Toxoplasma gondii*, möglich erscheint.

Oben stehende Anregungen aus der Literatur und die daraus resultierenden Überlegungen waren der Anlass, folgende Untersuchungen und Experimente durchzuführen.

Eigene Untersuchungen

Die Arbeit setzt sich aus zwei Teilen zusammen:

- a) einem theoretisch-statistischen und
- b) einem experimentellen Teil

a) In diesem Teil der Untersuchung wurde die Verstorbenen-Kartei der Haemoblastose-Ambulanz gesichtet. Es wurden alle die Haemoblastosen ausgewertet, bei denen ein Sabin-Feldman Test durchgeführt worden war. Die ausgewerteten Haemoblastosen setzen sich nach fallender Häufigkeit aus folgenden Erkrankungen zusammen:

Lymphogranulomatosen	18 Fälle
Lymphadenosen	13 Fälle
Plasmocytome	5 Fälle
Chronisch leukämische Myelosen	5 Fälle
Retikulosen	4 Fälle
Retothelsarkome	4 Fälle
Paramyeloblastenleukämien	4 Fälle
Osteomyelofibrose	<u>1 Fall</u>
i n s g e s a m t	54 Fälle

Von diesen 54 Erkrankungen zeigten 13 einen Antikörpertiter, der 1 : 1.000 bzw. höher als 1 : 1.000 war. Wenn man den Titer 1 : 1.000 als Grenzwert zwischen positivem und negativem Ausfall des Sabin-Feldman Testes werten würde, dann würde die Durchseuchungsquote in dem Untersuchungsmaterial bei 24,1 % liegen. Um eine grössere Untersuchungsbasis zu haben, die diesem Ergebnis mehr Aussagekraft verleiht, wurden zu dem gesichteten Material die dreißig Haemoblastose-Fälle von M ü l l e n b r o c k hinzugegerechnet. Unsere Untersuchungen basieren dann auf 84 Erkrankungen. Bei Zugrundelegung eines Grenztiters von 1 : 1.000 kommen wir dann auf

einen Durchseuchungsgrad von 23,7 %. Senkt man dagegen den Grenztiter auf 1 : 256, der von vielen Autoren als positiver Titer gewertet wird, so beträgt der Durchseuchungsgrad 41,6 %. Neben den Haemoblastosen mit durchgeführtem Sabin-Feldman Test fand ich folgende Neoplasien mit ebenfalls beachtenswerten Titerwerten:

Ein Schilddrüsenkarzinom, bei dem sich der Titer im Sabin-Feldman Test in zwei Wochen von 1 : 1.000 auf 1 : 4.000 steigerte; ferner ein in die Lymphknoten metastasiertes Collum-Karzinom mit Lymphknotenschwellungen, bei dem Titerwerte von 1 : 256 gefunden wurden. Schliesslich ein Bronchial-Karzinom mit einem Antikörpertiter von ebenfalls 1 : 256. Eine Toxoplasmose konnte bei den Sektionen nicht nachgewiesen werden. Die Patientin mit dem Collum-Karzinom hatte man sogar mit Daraprim und Solu-Supronal in Mark'scher Lösung gegen Toxoplasmose behandelt. Ein Therapieerfolg war jedoch bei ihr nicht zu verzeichnen.

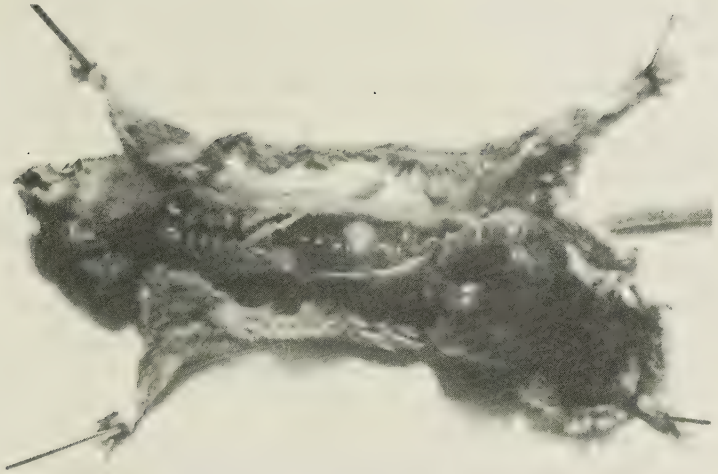
Diese drei Krankheitsfälle gaben die Anregung dazu, im Tierexperiment mit einem Impftumor die Spezifität des Sabin-Feldman Testes zu prüfen.

b) Methodik

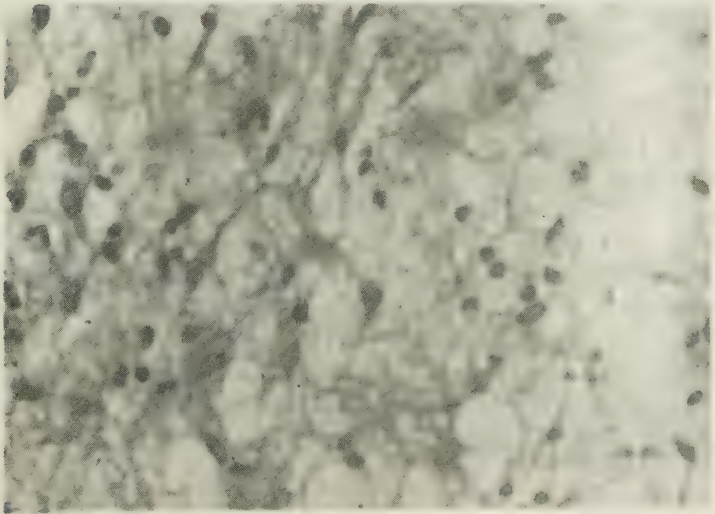
Zur Transplantation stand mir ein Mammakarzinom von weiblichen C₃H-Mäusen zur Verfügung^{*)}. Infolge der häufig wiederholten Transplantationen des Tumorgewebes durch viele Generationen von C₃H-Mäusen, hatte der von mir verwendete Tumor seine ehemalige Karzinom-Struktur verloren und war nicht mehr als solches zu differenzieren. Siehe Abbildung!

*)

Das Mammakarzinom stellte mir freundlicherweise Herr Dr. B o r d e n s k j ö l d vom Karolinska Institut, Stockholm 60, zur Verfügung, dem ich bei dieser Gelegenheit herzlich danke.



Freiprapiertes Mammakarzinom in situ mit blasser bis zu intensiv roter Farbe, gelatinös mit weicher bis bröckeliger Konsistenz



Histologisches Präparat des Mammakarzinom-Impltumors. Auffällig ist die grosse Ähnlichkeit mit einem Myxom.

Der Tumor wurde von einer tumortragenden Maus unter sterilen Bedingungen auf 33 weibliche, höchstens 1 Jahr alte C_3H -Mäuse übertragen. Dabei wandte ich folgende Technik an: Das freipräparierte Gewebe wurde zunächst mit physiologischer Kochsalzlösung von ca. $20 - 30^{\circ} C$ abgewaschen und dann in einem Becherglas mit einer Schere zerkleinert, bis das Gewebe ein fast homogen erscheinender Brei war. Dieser Gewebsbrei wurde dann mit physiologischer Kochsalzlösung etwa im Verhältnis 1: 5 verdünnt, in eine Rekordspritze gezogen und in Mengen von ca. 0,1 ml pro Versuchstier subcutan injiziert. Der ganze Vorgang der Transplantation durfte nicht länger als eine Stunde dauern, da sonst das transplantierte Gewebe Gefahr lief, zu nekrotisieren. Die Aufbereitung des Gewebes und die subcutane Injektion wurden bei Zimmertemperatur durchgeführt.

Mit jeder Maus wurden drei Sabin-Feldman Teste durchgeführt; einer als Kontrollversuch auf Toxoplasmosefreiheit vor der Transplantation, der zweite Test zwei Wochen nach der Transplantation, weil normalerweise die Antikörper im Sabin-Feldman Test in der zweiten Woche post infectionem auftreten, und der dritte Test wurde sechs Wochen nach der Transplantation gemacht, weil einmal vier bis fünf Wochen nach der Infektion mit Toxoplasmen der Antikörpertiter auf sein Maximum ansteigt und zum anderen die Tiere meistens sechs bis sieben Wochen nach der Transplantation an dem Tumor zugrunde gingen.

Das Blut für den Sabin-Feldman Test entnahm ich dem Schwanz der Tiere, indem ich von ihm ein ca. 0,5 cm langes Stück mit der Schere abschnitt. Die Mäuse wurden zuvor mit einer Infrarotlampe soweit erhitzt, bis sie am Unterkiefer leicht schwitzten. Ungefähr 0,5 ml Blut liess ich dann direkt aus dem Schwanz in ein Haemolyseröhrchen abtropfen und verschloss die Wunde danach durch Hitzekoagulation.

Diese Methode der Blutabnahme mag unästhetisch anmuten, ist es im Grunde aber nicht, da sie wesentlich schneller ist als das langwierige Absuchen des Schwanzes nach einer Vene mit einer Kanüle.

Ausserdem scheinen die Mäuse an der Schwanzspitze weniger sensible Nerven zu haben als an der Wurzel des Schwanzes, in die man gewöhnlich mit der Spritze eingeht. Bei der Hitzeokoagulation zeigten die Tiere jedenfalls keine Schmerzreaktionen.

Das gewonnene Blut wurde in Reagenzgläsern gut verschlossen bei Zimmertemperatur für 24 Stunden aufbewahrt, damit sich der Blutkuchen gut vom Serum absetzen und retrahieren konnte. Bei dem folgenden Zentrifugieren für zehn bis fünfzehn Minuten erhielt ich auf diese Weise mehr Serum als wenn ich gleich nach der Blutabnahme zentrifugiert hätte.

Da in dem normalen Serum stets Eiweißkörper enthalten sind, die ähnlich wie Antikörper die Anfärbbbarkeit der Toxoplasmen im Sabin-Feldman Test verhindern, somit eine positive Reaktion vortäuschen und ausserdem beim Altern des Serums noch an Menge zunehmen, muss zur Verhinderung dieser Erscheinung das Serum für dreißig Minuten auf 56°C erwärmt werden. Durch diesen Vorgang werden die auch als Aktivator bezeichneten Eiweißkörper zerstört. Man nennt das Erwärmen des Serums im Wasserbad die Inaktivierung. Nach dieser Vorbehandlung kann das Serum, wenn es gegen Verunreinigung und Verdunstung geschützt ist, eine Woche im Kühlschrank bei 4°C bis zur Durchführung des Sabin-Feldman Testes aufbewahrt werden.

Durchführung des Testes:

Nicht länger als eine Stunde vor Versuchsbeginn wird Mäusen, die aus toxoplasmosefreier Zucht stammen und 49 Stunden vorher intraperitoneal mit Toxoplasmen infiziert worden sind, Peritonealexsudat entnommen und vierfach mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, die Heparin im Verhältnis 1: 5.000 enthält. Das Heparin verhindert die Fibrinogenkoagulation im Exsudat.

Bevor man die Verdünnungsreihe des zu untersuchenden Serums im Verhältnis 1: 4, 1: 16, 1: 64, 1: 256 usw. herstellt, wird das Serum noch einmal für zehn Minuten bei 56 ° C inaktiviert. Es wird dann eine bestimmte Menge der einzelnen Verdünnungen, zum Beispiel 0,05 ml, in Haemolyseröhrchen gefüllt.

Jedem dieser Röhrchen setzt man die gleiche Menge Exsudat zu, also ebenfalls 0,05 ml.

Schliesslich werden zu den Serum-Exsudat Mischungen 0,1 ml Aktivator gegeben, so dass die Hälfte des nun entstandenen Gemisches aus Aktivator-Serum besteht.

Zu jeder Untersuchung werden ausserdem zwei positive Seren mit bekanntem Titer und eine negative Kontrolle mitangesetzt.

Alle Röhrchen werden dann für eine Stunde bei 37 ° C im Wasserbad gehalten. Zu dem bebrüteten Serum-Exsudat-Aktivator Gemisch gibt man dann etwa 0,1 ml einer basischen (pH 11) Methylenblaulösung.

Zur Beschleunigung des Auszählvorganges wird der Inhalt der Haemolyseröhrchen für 5 Minuten mit 2.000 Umdrehungen/Minute zentrifugiert. Aus dem mit Toxoplasmen angereicherten Bodensatz der Röhrchen werden dann Proben entnommen und unter dem Mikroskop ausgezählt. Wenn das Untersuchungsserum Antikörper gegen Toxoplasmen enthält, dann sind mehr als die Hälfte der ausgezählten Toxoplasmen im Cytoplasma ungefärbt, während der Zellkern eine intensiv blaue Färbung zeigt. Die Serumverdünnung, bei der mehr als die Hälfte der Toxoplasmen ungefärbt sind, gibt den Antikörpertiter an.

Ergebnisse:

Bei der Auswertung der bei Haemoblastosen durchgeführten Sabin-Feldman Tests wurden 23,7 % der Erkrankten gefunden, deren Antikörpertiter 1 : 1.000 und höher, aber nicht mehr als 1 : 16.000, betrug. Dagegen fanden sich 41,6 % aller Krankheitsfälle, bei denen der Titer bei 1 : 256 und höher lag. Eine genaue Angabe des bei jeder Erkrankung gefundenen Höchstiters ist in Tabelle 1 zu finden. Einzelheiten über die dreißig nicht von mir untersuchten, sondern zur Berechnung der Durchseuchung mit herangezogenen Haemoblastosen sind in Müllenbrocks Arbeit aufgeführt.

Die serologische Auswertung der Tierexperimente ergab dagegen, dass alle 33 Mäuse sowohl vor als auch nach dem Anwachsen des Tumors keine Antikörper gegen Toxoplasmen entwickelt hatten. Schon bei den Serumverdünnungen von 1 : 4 war die überwiegende Zahl der Toxoplasmen angefärbt. Das Ergebnis war hier also eindeutig negativ.

Diskussion

41,6 % der von uns mit dem Sabin-Feldman Test untersuchten Haemoblastosen haben niedrige bis hohe Antikörpertiter im Verlauf ihrer Krankheit gezeigt. Aus diesem Ergebnis eine allgemein gültige Folgerung zu ziehen, ist nicht einfach. Dafür liegen mehrere Gründe verschiedenster Art vor:

- a) Die 84 Erkrankungen unseres Untersuchungsmaterials sind nicht umfassend genug, um daraus eine eindeutige Aussage machen zu können.
- b) Der Sabin-Feldman Test ist eine recht schwierig durchzuführende Untersuchungsmethode, die in ihrem Ergebnis sehr stark abhängig ist von der Art der verwendeten Reagenzien. Zum Beispiel können Methylenblau-Arten verschiedener Fabrikate unterschiedlich hohe Titerwerte herbeiführen (Piekarski, 20, 21, 22).

Erkrankungen	Lympho- granulo- matosen	Chron. leuk. lymph- adenosen	Plasmo- cytome	Chron. leukäm. Myelosen	Retiku- losen	Retothel- sarkome	Paramyelo- blasten- leukämie	Osteo- myelo- fibrose
Höchstes Titer bei								
Fall 1	1: 64	1: 64	1: 64	1:4.000	negativ	1:1.000	1:16.000	negativ
2	1: 256	1:256	negativ	1:1.000	negativ	1: 4	1: 16	
3	negativ	1:16	1:256	negativ	negativ	negativ	1: 256	
4	1: 64	negativ	1: 16	1: 256	1:1.000	1: 16	negativ	
5	1: 64	1: 16	negativ	negativ				
6	negativ	1: 64						
7	1:1.000	negativ						
8	1: 256	negativ						
9	negativ	negativ						
10	1: 16	1:1.000						
11	1: 256	1:16.000						
12	1: 4.000	1: 256						
13	1: 1.000	negativ						
14	1: 4.000							
15	negativ							
16	1:16.000							
17	negativ							
18	1: 1.000							

Aufgrund dieses Mangels wurden zum Beispiel auch in Amerika wesentlich höhere Durchseuchungen der gesunden Bevölkerung gefunden als in Europa.

- c) Wichtig ist auch zu wissen, welche Art von Menschen mit dem Sabin-Feldman Test untersucht werden. Bei Landbevölkerung wird man immer eine höhere Durchseuchung finden als bei Stadtbevölkerung. Die Ursache wird sicher im unterschiedlich engen Kontakt zu Vieh und anderen Haustieren zu suchen sein.
- d) Der letztlich vielleicht entscheidendste Grund ist wohl die unterschiedliche Art, mit der die Autoren vergangener Jahre den Sabin-Feldman Test in seinem Ergebnis bewertet haben. Ein Teil der Untersucher sah in jedem Titer schon eine Toxoplasmoseinfektion (K u d i c k e, K e l l e r). Eine andere Gruppe bewertete dagegen erst Konzentrationen von 1 : 64 und höher als positives Ergebnis des Sabin-Feldman Testes (K u n e r t, J ü p t n e r).

Schwierigkeiten, die die Aussagekraft unserer Ergebnisse einschränken, sind also in genügendem Maße vorhanden und werden vor gewagten Äusserungen bewahren.

Im folgenden sei anhand einer Tabelle eine Übersicht über die Durchseuchung gesunder Bevölkerungen gegeben. Auf ausländische Untersuchungen wurde bewusst verzichtet, da sich dann die oben genannten Gründe einer einigermaßen objektiven Beurteilung unserer Ergebnisse noch hindernder in den Weg stellen.

Prozentsatz d. Positiven	Zahl der Untersuchten	Autor	Ort	Jahr	Positiver SFT ab
(1,8	1.000	K u n e r t und J ü p t n e r	Berlin	1952	1 : 64)
(2,3	636	F a l c k	Berlin	1953	1 : 25)
66,4	600	T h a l m e i e r	München	1954	1 : 4

Prozentsatz d. Positiven	Zahl d. Un- tersuchten	Autor	Ort	Jahr	Positiver SFT ab
66,4	253	H e l l b r ü g g e	München	1956	unbekannt
65,7	1.234	K u d i c k e und P ö h l i g	Hannover	1954	1 : 4
53,0	1.024	K e l l e r und V i v e l l	Freiburg	1952	1 : 4
42,0	129	V i v e l l	Freiburg	1952	1 : 4
(20,0	200	P i e k a r s k i	Bonn-Land	1950	1 : 36)
(7,5	200	P i e k a r s k i	Bonn-Stadt	1949	1 : 36)
(11,0	1.000	B a d e r und K ü h n	Heidelberg	1950	1 : 50)

An dieser Tabelle kann man ohne weiteres erkennen, wie die mit dem Sabin-Feldman Test gefundene Bevölkerungsdurchseuchung von der Bewertungsgrenze eines jeden Untersuchers abhängig ist. Autoren, die jeden Titer als positiv bewerten, finden natürlich höhere Durchseuchungen als solche, die erst von höheren Titern ab im Sabin-Feldman'schen Test ein positives Ergebnis erkennen. Interessant ist ebenfalls die Diskrepanz von 11 % zwischen den beiden Ergebnissen, zu denen K e l l e r und V i v e l l im einen und V i v e l l allein im anderen Fall gekommen sind. Beide Untersuchungen wurden ungefähr zur gleichen Zeit, in dem selben Ort und mit derselben Bewertungsgrenze durchgeführt und zeigen doch einen erheblichen Unterschied. Wahrscheinlich wird die Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse im Zufall liegen. Um Zufälle dieser Art einigermaßen gut auszuschliessen, sollten für epidemiologische Studien immer nur möglichst grosse Menschengruppen mit dem Dye-Test untersucht werden.

Um unser Untersuchungsergebnis mit den in der Tabelle angegebenen Werten vergleichen zu können, müssen wir unseren Berechnungen jeweils dieselbe Bewertungsgrenze zugrundelegen, die auch der Autor gewählt hat, mit dessen Ergebnis wir das unsrige vergleichen wollen. Das soll heissen, wenn K u n e r t positive Reaktionen des Serofarbtastes erst von einer Serumverdünnung von 1 : 64 ab als ein positives Ergebnis, sprich erfolgte Infektion, ansieht, so müssen auch wir 1 : 64 als Grenztiter unserer

Untersuchungen betrachten, um die für den Vergleich notwendigen gleichen Voraussetzungen zu schaffen. Wie uns jedoch Herr Dr. W e r n e r aus dem Robert-Koch-Institut persönlich mitteilte, ist es nicht sinnvoll, unsere Durchseuchungszahlen mit den von K u n e r t, J ü p t n e r und F a l c k gefundenen Werten zu vergleichen, da diese Zahlen wahrscheinlich durch eine heute in Berlin nicht mehr angewandte Art der Technik und Bewertung des Serofarbtastes entstanden seien. Vergleiche mit den von P i e k a r s k i und B a d e r gewonnenen Ergebnissen sind ebenfalls nicht leicht und exakt durchzuführen, da diese Autoren andere Verdünnungsreihen in ihren Versuchen hergestellt haben als wir.

Senken wir dagegen ebenfalls unsere Bewertungsgrenze von 1 : 256 auf die Verdünnungsstufe 1 : 4, dann steigt in unserem Untersuchungsmaterial die Durchseuchung von 41,6 % auf 67,9 % und ordnet sich damit gut in die Reihe der Ergebnisse von T h a l m e i e r, H e l l b r ü g g e und anderen ein. Eine Gegenüberstellung der einzelnen Durchseuchungsziffern befindet sich in der Tabelle auf Seite 22 a.

Die Durchseuchung mit einem positiven Sabin-Feldman Test ist sehr stark abhängig von dem Lebensalter der untersuchten Menschen. In einigen Fällen sollen bei alten Leuten die Durchseuchungen bis nahezu 100 % betragen haben. K e l l e r und V i v e l l haben angegeben, wie die Durchseuchung mit positiven Serofarbtastes vom Alter abhängig ist:

Alter in Jahren	Durchseuchung in Prozenten
1	0
6	28
15	45
25	59
35	62
45	70
55	66

Bewertungsgrenze	Durchseuchung bei unseren 84 Haemoblastosen, 1959-66	Thalmeier, 600 Personen, 1954	Kudicke und Pöhlig, 1234 Personen, 1954	Keller und Vivell, 1024 Personen, 1952
1 : 4	57,9 ‰	66,4 ‰	65,7 ‰	53,0 ‰
		*) + 1,5 ‰	*) + 2,2 ‰	*) + 14,9 ‰

Vergleich der von uns im Sabin-Feldman Test gefundenen Durchseuchung bei Haemoblastosen mit den Durchseuchungen, die andere Autoren bei gesunder Bevölkerung mit dem Sabin-Feldman Test erhielten

Bewertungsgrenze	Durchseuchung bei den eigenen 38 Lymphogranulomatosen	Keel, Roth und Keiser, 42 Fälle 1963
1 : 1.000	28,9 ‰	ca. 33 ‰
		*) - ca. 1 ‰

Der entsprechende Vergleich bei Lymphogranulomatosen zwischen der von uns und der von anderen Autoren im Sabin-Feldman Test ermittelten Durchseuchung

*) Differenz zu unseren eigenen Werten

Das Durchschnittsalter unserer Patienten beträgt 43,5 Jahre und schliesst sich bei einer Durchseuchung von 67,9 % sehr gut den von K e l l e r und V i v e l l angegebenen Werten an.

Eine eindeutige und klare Antwort auf die Frage zu geben, ob bei Haemoblastosen der Sabin-Feldman Test häufiger positiv als bei gesunden Menschen ist, ist aufgrund der oben geschilderten Umstände wohl kaum möglich. Der Schluss der Betrachtungen der von M ü l l e n b r o c k und mir erbrachten Durchseuchungsergebnisse zielt aber darauf hin, dass bei Haemoblastosen der Serofarbttest nicht häufiger positiv ist als bei der Durchschnittsbevölkerung. Ich bin der Meinung, dass nur dann bei Haemoblastosen der Sabin-Feldman Test als häufiger positiv zu betrachten wäre, wenn zwischen den höchsten Durchseuchungsgraden gesunder Menschen und den Durchseuchungen bei Haemoblastosen ein erheblicher Unterschied besteht. Das würde bedeuten, dass bei Haemoblastosen der Serofarbttest in ungefähr 80 - 100 % der Erkrankungen positiv reagieren müsste, da schon die normale Bevölkerung in 60 - 70 % der Fälle positive Sabin-Feldman Tests zeigt.

Betrachten wir nun noch einmal die von K e e l, R o t h, K e i s e r und C o n o l l y aufgeworfene Frage, ob die Lymphogranulomatose mit Toxoplasmose häufiger vergesellschaftet ist als mit anderen Erkrankungen. Wir hatten in den von uns gesichteten Krankengeschichten 38 Fälle von Lymphogranulomatose. Von diesen 38 Patienten zeigten 11 (28,9 %) im Sabin-Feldman Test einen höheren Titer als 1 : 1.000. Die oben genannten Autoren hatten bei ihrer Untersuchung ebenfalls eine Bewertungsgrenze von 1 : 1.000 im Serofarbttest gewählt und fanden bei ca. 1/3 (33 %) ihrer Patienten positive Reaktionen. In ihrem Patientenkreis ist damit die Durchseuchung um ca. 4 % höher als bei uns. Senken wir wieder die Bewertungsgrenze im Serofarbttest auf 1 : 4, dann finden wir auch bei den Lymphogranulomatosen mit der Durchseuchung von 65,8 % einen Wert, der durchaus den Werten entspricht, die T h a l m e i e r, K u d i c k e und K e l l e r für die Normalbevölkerung ermittelt haben. Obwohl bei Lymphogranulomatosen der Sabin-Feldman Test nicht häufiger positiv zu sein scheint als bei gesunden Menschen, sollte vielleicht bei den Patienten,

bei denen durch vorhandene Lymphome und einen bestehenden positiven Serofarbttest eine Toxoplasmose gesichert zu sein scheint, eine Lymphknotenprobeexcision zum Ausschluss einer Lymphogranulomatose durchgeführt werden. Die Prognose der Lymphogranulomatose könnte dadurch sicher in einzelnen Fällen verbessert werden, da sie im lokalisierten Stadium durch operatives Vorgehen manchmal noch geheilt werden kann.

Die drei Karzinome, die aufgrund ihrer auffälligen Sabin-Feldman Tests in die Arbeit aufgenommen worden waren und den Anlass dazu gaben, auch noch Tierexperimente durchzuführen, werden eigentlich genügend durch das eindeutig negative Ergebnis der Experimente kommentiert. Es wäre dazu nur noch zu sagen, dass ein Impftumor nicht völlig gleichwertig einem spontan entstandenen Krebs ist, und dass in diesem Punkt sich der experimentell verwandte Tumor von den drei Karzinomen unterscheidet. In dem Fall dieses Impftumors ist der Organismus des Versuchstieres im Grunde genommen gesund, was für einen an einem Karzinom erkrankten Menschen nicht zutrifft. Der Impftumor wirkt bei den Mäusen lediglich wie ein Parasit. Die Versuche haben aber geklärt, dass die Zellen des verwendeten Mammarkarzinom-Impftumors keine Toxoplasmaantikörper bilden. Deswegen wage ich die Vermutung zu äussern, dass auch bei anderen Krebserkrankungen keine Antikörper im Sabin-Feldman Test auftreten. Die endgültige Klärung dieser Frage bleibt natürlich Versuchen überlassen, die jeden einzelnen Krebs mit dem Sabin-Feldman Test auf Antikörper überprüfen. Auch wäre es interessant, diese Verhältnisse bei experimentell erzeugten Leukaemien zu untersuchen.

Zusammenfassung

Mit dieser Arbeit sollte untersucht werden, ob bei Haemoblastosen und Neoplasien eine unspezifische Erhöhung des Sabin-Feldman Testes zu erwarten ist. Die Arbeit setzt sich aus zwei Teilen zusammen:

- a) Im ersten Teil wurden 84 Haemoblastosen mit dem Sabin-Feldman Test auf Toxoplasmose-Antikörper untersucht. Dabei zeigten 41,6 % Titer, die 1 : 256 bzw. mehr als 1 : 256 betrugen. Dies entspricht den Toxoplasmose-Durchseuchungsverhältnissen der Normalbevölkerung.
- b) Im zweiten Teil wurde 33 weiblichen C₃H-Mäusen ein Mammakarzinom-Impftumor implantiert. Bei jeder Maus wurden insgesamt 3 Sabin-Feldman Tests durchgeführt; einer vor, zwei nach dem Anwachsen des Tumors. In allen Tests reagierten die Mäuse negativ.

Aufgrund dessen, dass bei Haemoblastosen die Durchseuchung im Sabin-Feldman Test nicht höher liegt als bei der normalen Bevölkerung und alle mit dem Tumor infizierten Mäuse keine Toxoplasmose-Antikörper zeigten, möchte ich annehmen, dass bei Haemoblastosen und Neoplasien unspezifische Erhöhungen des Sabin-Feldman Testes wahrscheinlich nicht vorkommen.

Literatur

1. A l e x a n d e r, M.: Die Erwachsenentoxoplasmose.
Zs. f. ärztl. Fortbildung 1, 1965.
2. B a d e r z i t. nach K u n e r t u. J ü p t n e r.
3. B o c h, J. und R o m m e l, M.: Serologische Untersuchungen
an Berliner Hunden auf Toxoplasmose. Berliner und Münchener
tierärztliche Wschr. 293, 1963.
4. B r a u n s t e i n e r, H., P a k e s c h, F. und T h a l -
h a m m e r, O.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die
Morphologie des Toxoplasma gondii und das Wesen des Farbstestes
nach Sabin-Feldman. Wien. Zs. Inn. Med. und ihre Grenzgebiete 88,
16 - 27, 1957.
5. C o n o l l y, C.S.: Hodgkins disease associated with toxoplasma
gondii. Arch. of Int. Med. 112, 393, 1963.
6. v. E h r h a r t, H., G e o r g i i, A. und S t a n i s l a w s k i, K.:
Über die Transplantation von Leukämien nach Indol und 3-Hydroxy-
Anthranilsäure bei der Maus. Klin. Wschr., 1203 ff., 1960.
7. F a l c k, I.: Betrachtungen zum gegenwärtigen Stand der Toxoplas-
moseforschung. Zs. ges. inn. Med. 8, 933 - 943, 1953.
8. G e n z, H.: Die sozialhygienische Bedeutung der Toxoplasmose.
G. Thieme Verlag, Stuttgart.
9. H e i n, W.: Das Verhalten des Sabin-Feldman Testes und der West-
phalschen Komplementbindungs-Reaktion bei der Lungentuberkulose.
Zs. Tropenmed. u. Parasitologie 3, 339, 1953.
10. H e l l b r ü g g e, T.: Konnatale Toxoplasmose. Werkverlag
Dr. E. Banaschewski, München 1957.
11. K a b e l i t z, H.: Untersuchungen über unspezifische Mitreaktionen
und Titterschwankungen in den Toxoplasma-Seroreaktionen.
Klin.Wschr. 38, 602, 1960.
12. K e e l, H., R o t h, W., K e i s e r, G., R e u t t e r, F.
und M o r t z, G.: Über das Zusammentreffen von Morbus Hodgkin
und Toxoplasmose. Schw. Med. Wschr. 93, 1465, 1963.
13. K e l l e r, W. und V i v e l l, O.: Über die klinische und
epidemiologische Bedeutung des Antikörpersnachweises gegen das
Toxoplasma gondii mit dem Sabin-Feldmanschen Farbstest.
Zs. Kinderhk. 71, 42-60 (1952).

14. K u d i c k e, H. und P ö h l i g, W.: Erfahrungen und statistische Betrachtungen über den Serorastest nach Sabin und Feldman.
Zs. Hygiene 140, 350, 1954.
15. K u n e r t, H. und J ü p t n e r, H.: Untersuchungen über das Vorkommen der Toxoplasmose. Geburtsh. und Frauenhk. 12, 910-917, 1952.
16. L i n k, K.: Zur Frage der Spezifität der Seroreaktion auf Toxoplasmose. Mon Schr. Unfallhk. 63, 422, 1960.
17. M a s B a k a l, P.: Het probleem van de specificiteit van de reactii van Sabin en Feldman bij de diagnostiek van toxoplasmosis.
Med. Dissertation, Leiden 1959.
18. M i e s c h e r, P. und V o r l a e n d e r, K.O.: Immunopathologie in Klinik und Forschung und das Problem der Autoantikörper.
G. Thieme Verlag, Stuttgart 1961.
19. M ü h l p f o r d t, A l b e r t und W e s t p h a l zit. nach G e n z.
- 19a. M ü l l e n b r o c k, D.: Dissertation in Vorbereitung
20. P i e k a r s k i, G.: Zur Diagnostik der Toxoplasmose. Münchener Med. Wschr. 102, 842 - 846, 1960.
21. P i e k a r s k i, G. und v. T h o e r n e, H.: Zur Parasitologie, Pathologie und Serologie tödlicher Infektionen mit Toxoplasma gondii. Klin. Wschr. 28, 606 - 609, 1950.
22. P i e k a r s k i, G. und W e s t p h a l, A.: Grundlagen und Voraussetzungen für den Toxoplasma-Farbstest nach Sabin und Feldman. Ärztl. Wschr. 6, 249 - 252, 1951.
23. S a b i n, A. and E i c h e n w a l d, H. and F e l d m a n, A. and J a k o b s, L.: Present Status of Clinical Manifestations of Toxoplasmosis in Man. Indications and Provisions for Routine Serologic Diagnosis. Journal of American Med. Ass. 150, 1063 - 1069, 1952.
24. S a n d r i t t e r, W.: Histopathologie. F.K. Schattauer-Verlag Stuttgart, 1957.
25. S c h m i d t k e, L.: Serologie der Toxoplasmose. Der Internist, Jahrg. 4, Heft 10, Okt. 1963.
26. S u n d e r m a n n, A.: Lehrbuch der Inneren Medizin. VEB Gustav Fischer Verlag, Jena 1, 895, 1964.
27. T h a l h a m m e r zit. nach G e n z.

28. Th a l m e i e r zit. n. W e l l b r ü g g e.
29. V i v e l l, O.: Vergleichende Untersuchungen zwischen dem Sabin-Feldmanschen Farbstest auf Toxoplasmosis und dem Toxoplasminhauttest. Zugleich ein Beitrag zur Spezifität und zur Bewertung des Sabin-Feldman Tests. Zs. Kinderhk. 70, 271 - 281, 1951/52.
30. W e r n e r, H.: Persönliche Mitteilung.
31. W i e l a n d, Th. und P f l e i d e r e r, G.: Molekularbiologie, Bausteine des Lebendigen. Umschau Verlag Frankfurt/Main, 1967.

Frau Privatdozent Dr. med. M. A l e x a n d e r danke ich aufrichtig für die freundliche Überlassung des Themas und ihre stete Hilfsbereitschaft.

Ferner gilt mein herzlicher Dank für wissenschaftlichen Rat und Unterstützung:

Herrn Prof. Dr. med. H. G e r h a r t z, I. Med. Klinik der Freien Universität Berlin.

Frau H o p p e, Med. techn. Assistentin in der I. Med. Klinik der Freien Universität Berlin.

Herrn Dr. B o N o r d e n s k j ö l d, Inst. Fö r Tumörbiologi Karolinska Institutet, Stockholm 60.

Herrn Dr. med. vet. M. R o m m e l, Institut für Veterinär-Parasitologie, Berlin, Direktor: Prof. Dr. J. B o o h.

Fräulein S t a n i s l a w, Med. techn. Assistentin in der I. Med. Klinik der Freien Universität Berlin.

Lebenslauf

Als Sohn des Filmarchitekten und Bühnenbildners Hans-Joachim Maeder und seiner Ehefrau Dorothea, geb. Hochstetter, wurde ich am 3. Februar 1941 in Berlin geboren. Auf der Flucht vor den Bombenangriffen des 2. Weltkrieges und den weiter in das Innere Deutschlands vorrückenden Fronten gelangte unsere Familie mit mir über Landsberg a. d. Warthe, wo mein Bruder geboren wurde, und Oldenburg i. Oldb. nach Lütjenburg in Schleswig-Holstein.

Nach meinem Schulantritt 1947 in Lütjenburg, bestand ich 1952 die Aufnahmeprüfung an dem Freiherr-vom-Stein-Gymnasium in Oldenburg (Holstein). Diese Schule besuchte ich bis zum Februar 1957, als mein Vater mit seiner Familie aus beruflichen Gründen wieder nach Berlin umsiedelte und ich in Wilmersdorf in das Walther-Rathenau-Gymnasium eingeschult wurde. Auf dieser Schule bestand ich im Februar 1961 das Abitur.

Im Sommer 1961 studierte ich in Kiel an der Christian-Albrechts-Universität ein Semester Jura, wechselte aber im Herbst 1961, bei meiner Immatrikulation an der Berliner Freien Universität von der juristischen zur medizinischen Fakultät, da ich inzwischen erkannt hatte, dass meine Interessen vorwiegend auf medizinischem Gebiet liegen. Während des gesamten Medizinstudiums blieb ich an der Freien Universität. Im Herbst 1962 bestand ich das Vorphysikum, im März 1965 das Physikum und am 13. September 1968 beendete ich die theoretische medizinische Ausbildung mit dem Staatsexamen.

Seit dem 20. September 1968 bin ich mit meiner Frau Ina, geb. Haep, verheiratet.

